



(19) RU⁽¹¹⁾ 2 162 692⁽¹³⁾ C1
(51) МПК⁷ А 61 К 31/02, 9/10

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 99113205/14, 24.06.1999

(24) Дата начала действия патента: 24.06.1999

(46) Дата публикации: 10.02.2001

(56) Ссылки: RU 2122404 C1, 27.11.1998. RU 2099050 C1, 20.12.1997. RU 2049464 C1, 10.12.1995. RU 2088217 C1, 27.08.1997. RU 2088223 C1, 27.08.1997. RU 2104695 C1, 20.02.1998. RU 2107496 C1, 27.03.1998. RU 2120281 C1, 20.10.1998. RU 2125404 C1, 27.01.1999.

(98) Адрес для переписки:
142292, Московская обл., г. Пущино, м-н "Д",
д.16, кв.47, Воробьеву С.И.

(71) Заявитель:
Воробьев Сергей Иванович

(72) Изобретатель: Воробьев С.И.,
Склифас А.Н., Моисеенко О.М., Светлов В.Н.

(73) Патентообладатель:
Воробьев Сергей Иванович

(54) СОСТАВ НА ОСНОВЕ ЭМУЛЬСИИ ПЕРФТОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ЦЕЛЕЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и предназначено для получения составов на основе перфторуглеродных эмульсий, используемых в качестве искусственных кровезаменителей, контрастных средств и сред для сохранения органов. Сущность изобретения заключается в получении кровезамещающих составов на основе перфторуглеродных эмульсий с уменьшенным количеством побочных реакций и с кратковременным нахождением перфторорганических соединений в организме. Для получения кровезамещающих составов используются смеси из 2,3,4 перфторорганических соединений (ПФОС):

перфтордекалина, перфторкилброма, перфторметилциклогексилпиперидина, перфтортрибутиламина в различных соотношениях, эмульгируемых проксанолом (или фосфолипидами) с последующим добавлением в полученную эмульсию ПФОС электролитного раствора до получения концентрации перфторуглеродов в эмульсии от 1 до 20% , проксанола - от 0,4 до 4,8%. Изобретение обеспечивает получение кровезамещающих составов с улучшенными медико-биологическими и физико-химическими характеристиками и обеспечивает расширение областей применения перфторуглеродных кровезаменителей. 4 з.п.ф-лы, 1 табл.

RU 2 162 692 C1

RU 2 162 692 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 162 692** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl. ⁷ **A 61 K 31/02, 9/10**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 99113205/14, 24.06.1999

(24) Effective date for property rights: 24.06.1999

(46) Date of publication: 10.02.2001

(98) Mail address:
142292, Moskovskaja obl., g. Pushchino, m-n
"D", d.16, kv.47, Vorob'evu S.I.

(71) Applicant:
Vorob'ev Sergej Ivanovich

(72) Inventor: Vorob'ev S.I.,
Skifas A.N., Moiseenko O.M., Svetlov V.N.

(73) Proprietor:
Vorob'ev Sergej Ivanovich

(54) **COMPOSITION BASED ON PERFLUOROORGANIC COMPOUND EMULSION FOR MEDICAL-BIOLOGICAL AIMS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: invention relates to preparing compositions based on perfluorocarbon emulsions used as artificial blood substitutes, contrasting agents and media for organs conservation and storage. Invention involves preparing blood substituting compositions based on perfluorocarbon emulsions with decreased degree of adverse effects and transient presence of perfluoroorganic compounds in body. For preparing blood substituting compositions mixtures consisting of 2, 3, 4 perfluoroorganic compounds are used:

perfluorodecaline, perfluorooctyl-bromide, perfluoromethylcyclo-hexylpiperidine, perfluorotributylamine taken in the different ratios and emulsified with proxanol (or phospholipids) followed by addition of electrolyte solution to prepared emulsion up to achievement of perfluorocarbons concentration from 1% to 20% and proxanol from 0.4% to 4.8%. EFFECT: improved medical-biological and physical-chemical indices of blood substituting compositions, broadened area of perfluorocarbon blood substitutes using. 5 cl, 1 tbl, 5 ex

RU 2 162 692 C1

RU 2 162 692 C1

Изобретение относится к составам получения эмульсий на основе перфторорганических соединений, способных переносить кислород и другие газы, и может быть использовано в медицинской промышленности в качестве искусственной крови, контрастных средств, а также сред для сохранения органов.

В составах на основе перфторуглеродных эмульсий используют, как правило, одновременно два типа перфторорганических соединений. Одно из них выбирают из группы (C₈-C₁₀), содержащей, например, перфтордекалин (ПФД) или перфтороктилбромид (ПФОБ), второе - из группы (C₁₁-C₁₂), содержащей, например, перфтортрипропиламин (ПФТПА), перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП) или перфтортрибутиламин (ПФТБА). Данные перфторуглероды растворяют около 40 об.% кислорода (при pO₂ = 760 мм рт. ст.) и 150 - 190 об.% углекислого газа (при pCO₂ = 760 мм рт. ст.), вследствие чего их начали использовать в качестве главного компонента - газоносителя при создании искусственной крови. Однако ПФОС не растворимы в воде и в других жидкостях, поэтому их можно использовать только в виде эмульсий с определенным размером перфторуглеродных частиц, покрытых слоем эмульгатора (проксанола), и чем меньше по размеру частица эмульсии, тем лучше, т.к. эмульсии вводятся внутривенно и при крупных размерах могут вызывать эмболию (закупорку) сосудов. Соединения первого типа быстро (в течение месяца) выводятся из организма, но не обеспечивают достаточной стабильности их эмульсий, соединения же второго типа, напротив, придают эмульсии высокую стабильность, позволяющую хранить их без замораживания, но они в течение нескольких лет не выводятся из организма.

Известен состав эмульсий, содержащих, например, перфтордекалин (ПФД) и перфтортрипропиламин (ПФТПА), эмульгирующие агенты, например сополимер полиоксидилен-пропилена (плюроник F-68, отечественный аналог-проксанол), фосфолипиды яичного желтка или соевые фосфолипиды и воду (патент СССР N-797546, опубл. в бюлл. "Открытия, изобретения...", 1981 г., N2). В соответствии с этим составом концентрация перфторуглеродов составляет 24% в физиологически приемлемой водной среде.

К недостаткам данного изобретения следует отнести то, что состав эмульсии имеет достаточно крупнодисперсные по размеру частицы и не может храниться в замороженном виде.

В составе другой эмульсии, приготовленной для медицинских целей на основе ПФД и ПФТПА - Fluosol-DA 20%, той же фирмы, средний размер значительно меньше предыдущей эмульсии и составлял 0,118 мкм, доля частиц размером от 0,2 до 0,5 мкм составляла 7,8%. В составе в качестве эмульгатора использовался проксанол и фосфолипиды яичного желтка.

Однако средний диаметр частиц в составе данной эмульсии был также крупный в связи с тем, что при высоких температурах в процессе эмульгирования и стерилизации происходит укрупнение частиц эмульсии. Кроме того, использованные в составе перфторуглероды

достаточно быстро укрупняются (Mitsuno T. et al., "Intake and retention of perfluorochemical substance of Fluosol-DA in res human", Proceedings of the 5. Int. Sympos. On Oxygen-Carrying Colloidal Blood Substituts, Mainz, March, 1981, P.220). Данный состав эмульсии хранится только в замороженном виде, т.к. после 8-12 часов хранения при комнатной температуре происходит укрупнение частиц эмульсии и в связи с этим становится невозможным ее клиническое применение.

Известен состав перфторуглеродных эмульсий для медицинских целей (патент РФ N-2070033, опубл. в 1996 г., N 34), близкий к заявляемому составу, в котором имеются перфтордекалин или перфтороктилбромид и перфторметилциклогексилпиперидин в соотношении 2/1 и концентрации от 20 до 40% со средним размером частиц от 0,06 до 0,11 мкм.

Недостатком данного состава является максимально допустимый средний размер частиц эмульсии, составляющий 0,11 мкм. Кроме этого в эмульсии данного состава присутствуют крупнодисперсные частицы с диаметром от 0,2 до 0,4 мкм в количестве - 0,4% (таблица 1), что может увеличить число реактогенных (побочных) реакций.

Однако главным недостатком данного состава является длительное нахождение собственно перфторуглеродов в органах и тканях организма, составляющее 18-24 месяца.

Наиболее близок к заявляемому составу состав перфторуглеродной эмульсии для медико-биологических целей (патент РФ N 2122404, опубл. 1998 г., N 33), в котором имеются перфтордекалин, перфторметилциклогексилпиперидин, перфтороктилбромид, перфтортрибутиламин, эмульгируемые 4% проксанолом 268 до среднего размера частиц эмульсии 0,03-0,05 мкм.

Недостатком данного состава является длительное нахождение перфторуглеродов в органах и тканях организма, составляющее 18-24 месяца. Другим важным фактором, относящимся к недостаткам данного состава, являются побочные реакции, которые ниже, чем у предыдущего состава (патент РФ N 2070033, опубл. в 1996 г., N 34) на 10%, но все же остаются достаточно высокими - 20% (таблица 1).

Задачей изобретения является создание состава на основе перфторуглеродной эмульсии для медико-биологических целей с уменьшенным количеством побочных реакций и с кратковременным нахождением перфторорганических соединений в организме.

Поставленная задача решается тем, что в заявляемом составе на основе перфторуглеродных эмульсий для медико-биологических целей, включающем получение эмульсии ПФОС смешиванием различных перфторорганических соединений с проксанолом - эмульгирующим агентом (или фосфолипидами) с последующей гомогенизацией полученной смеси, согласно изобретению, перфторуглеродная эмульсия, состоящая из смеси двух ПФОС: перфтордекалина (ПФД)/перфторметил-циклогексилпиперидина (ПФМЦП), или ПФД/перфтортрибутиламина

(ПФТБА), или перфтороктилбромид (ПФОБ)/ПФТБА, или ПФОБ/ПФМЦП в соотношении от 1/1 до 10/10 соответственно; или из смеси трех ПФОС: ПФОБ/ПФД/ПФМЦП или ПФОБ/ПФД/ПФТБА в соотношении от 1/1/1 до 10/10/10 соответственно; или из смеси четырех ПФОС: ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА в соотношении от 1/1/1/1 до 10/10/10/10 соответственно, дополнительно содержит физиологически приемлемый электролитный раствор при следующих концентрациях ингредиентов в эмульсии: натрия хлорида - 6,0-9,0 г/л; калия хлорида - 0,39-0,41 г/л; магния хлорида (в пересчете на сухое вещество) - 0,19-0,21 г/л; натрия гидрокарбоната - 0,65-0,68 г/л; натрия фосфата однозамещенного (в пересчете на сухое вещество) - 0,2-0,23 г/л; глюкозы - 2,0-2,2 г/л; проксанола - от 0,4% до 4,8%; перфторуглеродов - от 1% до 20%.

Соотношение перфторуглеродов выбрано с учетом экспериментальных исследований. Так, для увеличения стабильности перфторэмульсий при хранении в эмульсии всегда должны находиться перфторуглероды, дающие стабильные эмульсии, но трудно выводимые из организма - это ПФМЦП или ПФТБА. Для увеличения концентрации ПФОС в эмульсии к плохо выводимым ПФМЦП и ПФТБА добавляются хорошо выводимые ПФД или ПФОБ, но соответственно дающие нестабильные эмульсии. На основании этих исследований были сделаны различные составы эмульсии с различным соотношением и количеством перфторуглеродов и соответственно с различными положительными свойствами. Предлагаемый состав на основе перфторуглеродных эмульсий позволяет создавать перфторуглеродные эмульсии с низкой степенью реактогенности (в 2 раза снижены побочные реакции по сравнению со способом-аналогом), так как в разведенной эмульсии значительно уменьшается количество крупнодисперсных частиц, способных вызывать побочные негативные реакции, за счет уменьшения общего количества всех частиц эмульсии с $1,5 \cdot 10^{18}$ до $0,75 \cdot 10^{18}$ (таблица 1). Все это способствует более безопасному использованию перфторуглеродных кровезаместителей в медицине и расширению областей их применения (ультразвуковые, рентгенографические и магниторезонансные исследования). Другим важным фактором улучшения качества эмульсии в предлагаемом составе является увеличение скорости выведения собственно перфторуглеродов из органов и тканей по сравнению со способом-аналогом. Так, ПФОС содержатся в органах и тканях около 18-24 месяцев после введения эмульсии-аналога. В предлагаемом составе ПФОС покидают организм в два раза быстрее, через 9-12 месяцев (таблица 1), что очень важно в медицинской практике и имеет несомненно преимущество перед другими составами-аналогами.

Таким образом, предлагаемый состав на основе эмульсии перфторорганических соединений для медико-биологических целей значительно предпочтительнее по сравнению с составом-аналогом и составом японского препарата Fluosol-DA 20%.

Получение состава 10%-ной (5 об.%) эмульсии

Пример 1. Перфторуглеродную смесь ПФД/ПФМЦП в соотношении 2/1 в количестве 200 мл, содержащей 266 г ПФД удельной плотности 1,938 и 133 г ПФМЦП удельной плотности 1,920, пропускали через гомогенизатор с 10-12%-ным раствором проксанола в количестве 800 мл. После этого полученную смесь ПФОС и проксанола разбавляли 3000 мл концентрированным электролитным раствором, поддерживающим осмотическое давление. Средний размер частиц эмульсии составлял 0,045 мкм.

Конечная рецептура перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФД/ПФМЦП (соотношение 2/1) - 10% (5 об.%), проксанола - 2-2,4%, натрия хлорида - 6,0-9,0 г/л; калия хлорида - 0,39-0,41 г/л; магния хлорида (в пересчете на сухое вещество) - 0,19-0,21 г/л; натрия гидрокарбоната - 0,65-0,68 г/л; натрия фосфата однозамещенного (в пересчете на сухое вещество) - 0,2-0,23 г/л; глюкозы - 2,0-2,2 г/л. Полученную эмульсию можно использовать в качестве кровезамещающего средства при внутривенном введении и при внутреннем применении, а также в качестве среды при ультразвуковых и магниторезонансных исследованиях и наружном применении.

Пример 2. Состав на основе эмульсии готовили так, как описано в примере 1. Соотношение ПФОБ/ПФД/ПФТБА составляло 10/2/1, навески ПФОБ/ПФД/ПФТБА составляли соответственно 307/62/31 г. Средний размер частиц эмульсии составлял 0,042 мкм.

Конечная рецептура перфторуглеродной эмульсии имела с следующий состав: ПФОБ/ПФД/ПФТБА (соотношение 10/2/1) - 10% (5 об.%), проксанола - 2-2,4%, натрия хлорида - 6,0-9,0 г/л; калия хлорида (в пересчете на сухое вещество) - 0,19-0,21 г/л; натрия гидрокарбоната - 0,65-0,68 г/л; натрия фосфата однозамещенного (в пересчете на сухое вещество) - 0,2-0,23 г/л; глюкозы - 2,0-2,2 г/л. Полученную эмульсию можно использовать в качестве кровезамещающего и контрастного средства при внутривенном введении и внутреннем применении.

Пример 3. Состав на основе эмульсии готовили так, как описано в примере 1. Соотношение ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА составляло 10/1/1, навески ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА составляли соответственно 182/182/18/18 г. Средний размер частиц эмульсии составлял 0,050 мкм.

Конечная рецептура перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА (соотношение 10/10/1/1) - 10% (5 об.%), проксанола - 2-2,4%, натрия хлорида - 6,0-9,0 г/л; калия хлорида - 0,39-0,41 г/л; магния хлорида (в пересчете на сухое вещество) - 0,19-0,21 г/л; натрия гидрокарбоната - 0,65-0,68 г/л; натрия фосфата однозамещенного (в пересчете на сухое вещество) - 0,2-0,23 г/л; глюкозы - 2,0-2,2 г/л. Полученную эмульсию можно использовать в качестве кровезамещающего и контрастного средства при внутривенном введении и при внутреннем применении.

Получение состава 1%-ной (0,5 об.%) эмульсии

Пример 4. Состав на основе эмульсии готовили так, как это описано в примере 1.

Соотношение ПФД/ПФМЦП составляло 2/1 в количестве 200 мл, навески ПФД/ПФМЦП составляли 266/133 г соответственно. Удельная плотность ПФД - 1,938. Удельная плотность ПФМЦП - 1,920. Средний размер частиц эмульсии составлял 0,031 мкм.

Полученную эмульсию разбавляем 39000 мл концентрированного электролитного раствора, поддерживающего осмотическое давление.

Конечная рецептура перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФД/ПФМЦП (соотношение 2/1)-1% (0,5 об.%), проксанола - 0,4-0,6%, натрия хлорида - 6,0-9,0 г/л; калия хлорида - 0,39-0,41 г/л; магния хлорида (в пересчете на сухое вещество) - 0,19-0,21 г/л; натрия гидрокарбоната - 0,65-0,68 г/л; натрия фосфата однозамещенного (в пересчете на сухое вещество) - 0,2- 0,23 г/л; глюкозы - 2,0-2 2 г/л. Полученную эмульсию можно использовать в качестве кровезащажющего и контрастного средства при внутривенном введении и при внутреннем и наружном применении.

Получение состава 20%-ной (10 об.%) эмульсии

Пример 5. Состав на основе эмульсии готовили так, как это описано в примере 1. Соотношение ПФД/ПФМЦП составляло 2/1 в количестве 200 мл, навески ПФД/ПФМЦП составляли 266/133 г соответственно. Удельная плотность ПФД - 1,938. Удельная плотность ПФМЦП - 1,920. Средний размер частиц эмульсии составлял 0,05 мкм.

Полученную эмульсию разбавляем 1000 мл концентрированного электролитного раствора, поддерживающего осмотическое давление.

Конечная рецептура перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФД/ПФМЦП (соотношение 2/1) - 20% (10 об.%), проксанола - 4-4,8%, натрия хлорида - 6,0-9,0 г/л; калия хлорида - 0,39-0,41 г/л; магния хлорида (в пересчете на сухое вещество) - 0,19-0,21 г/л; натрия гидрокарбоната - 0,65-0,68 г/л; натрия фосфата однозамещенного (в пересчете на сухое вещество) - 0,2-0,23 г/л; глюкозы - 2,0-2,2 г/л. Полученную эмульсию можно использовать в качестве кровезамещающего и контрастного средства при внутривенном введении, при внутреннем и наружном

применении.

Формула изобретения:

1. Состав на основе эмульсий перфторорганических соединений (ПФОС) для медико-биологических целей, включающий различные перфторорганические соединения и проксанол или фосфолипиды, отличающийся тем, что перфторуглеродная эмульсия, состоящая из смеси двух ПФОС: перфтордекалина (ПФД)/перфторметилциклогексилпиперидина (ПФМЦП0, или ПФД/перфтортрибутиламина (ПФТБА), или перфтороктилбромида (ПФОБ)/ПФТБА, или ПФОБ/ПФМЦП в соотношении от 1/1 до 10/10 соответственно, или из смеси трех ПФОС: ПФОБ/ПФД/ПФМЦП или ПФОБ/ПФД/ПФТБА в соотношении от 1/1/1 до 10/10/10 соответственно, или из смеси четырех ПФОС: ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА в соотношении от 1/1/1/1 до 10/10/10/10 соответственно, дополнительно содержит физиологически приемлемый электролитный раствор при следующих концентрациях ингредиентов в эмульсии: натрия хлорида 6,9 - 9,0 г/л, калия хлорида 0,39 - 0,41 г/л, магния хлорида (в пересчете на сухое вещество) 0,19 - 0,21 г/л, натрия гидрокарбоната 0,65 - 0,68 г/л, натрия фосфата однозамещенного (в пересчете на сухое вещество) 0,2 - 0,23 г/л, глюкозы 2,0 - 2,2 г/л, проксанола от 0,4 - до 4,8%, перфторуглеродов от 1 до 20%.
2. Состав эмульсии по п.1, отличающийся тем, что эмульсия предназначена для внутривенного и внутриартериального введения и перед употреблением разводится от 1,5 до 10 раз любым совместимым с эмульсией раствором или составом.
3. Состав эмульсии по пп.1 и 2, отличающийся тем, что эмульсия предназначена для перорального, внутриволостного и наружного применения.
4. Состав эмульсии по пп.1 - 3, отличающийся тем, что перед применением эмульсию насыщают любым газом или смесью газов.
5. Состав эмульсии по пп.1 - 4, отличающийся тем, что эмульсия предназначена для использования в качестве контрастных сред при ультразвуковых, рентгенографических и магниторезонансных исследованиях.

Таблица 1. Распределение частиц по диаметру и средний размер частиц эмульсий перфторуглеродов и их некоторые биологические характеристики

Диаметр частиц (мкм)	Состав-аналог:	Состав-аналог 1:	Состав-аналог 2:	Заявляемый состав:
	Fluosol-DA 20% 20% эмульсия	ПФД/ПФМЦП (2/1) 20% эмульсия	ПФД/ПФМЦП (2/1) 20% эмульсия	ПФД/ПФМЦП (2/1), 10% эмульсия
	Распределение частиц (%)			
менее 0,1	39,2	85,2	87,1	87,1
0,1 – 0,2	53,0	14,4	12,6	12,7
0,2 – 0,3	5,9	0,4	0,3	0,2*
0,3 – 0,4	1,5	–	–	–
0,4 – 0,5	0,4	–	–	–
Средний размер (мкм)	0,118	0,06-0,11	0,03-0,05	0,03-0,05
Абсолютное количество частиц в 1 л (шт.)	–	$1,5 \cdot 10^{18}$	$1,5 \cdot 10^{18}$	$0,75 \cdot 10^{18**}$
Выведение ПФОС из организма (месяцы)	–	18-24	18-24	9-12***
Побочные реакции (%)	–	30	20	10****

где: * уменьшено количество крупнодисперсных частиц,
 ** уменьшено абсолютное количество частиц,
 *** уменьшено время нахождения ПФОС в организме,
 **** уменьшено количество побочных реакций.

RU 2 1 6 2 6 9 2 C 1

RU 2 1 6 2 6 9 2 C 1